

Année 1973

N°

N° 24

Jean-Pierre TAUPIN

Effets des Hormones Thyroïdiennes
et
des Biguanides
dans le Traitement des Obésités Communes

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

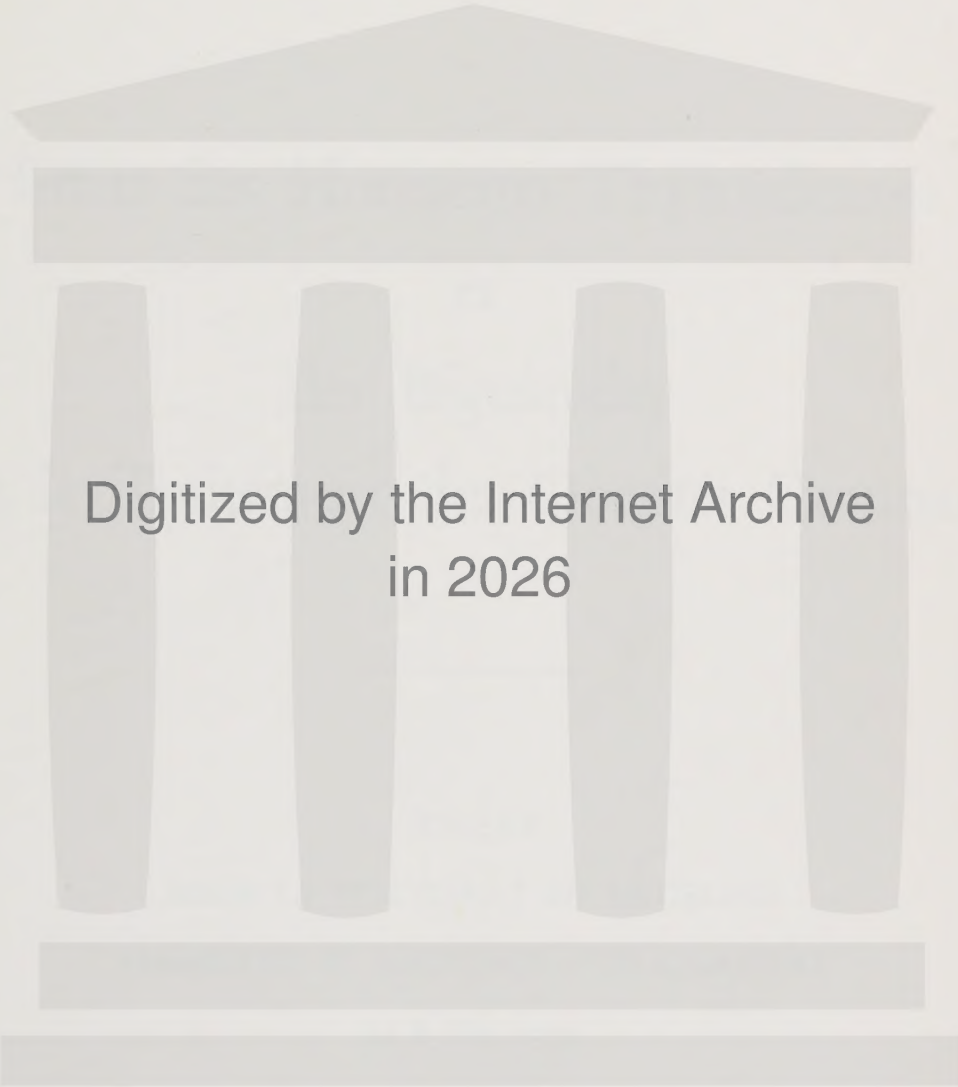
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 8 Juin 1973

Président du Jury - M. le Professeur QUICHAUD

Juges - M. le Professeur HARICHAUX

- M. le Professeur DESMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1973

N°

Jean-Pierre TAUPIN

Effets des Hormones Thyroïdiennes
et
des Biguanides
dans le Traitement des Obésités Communes

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 8 Juin 1973

Président du Jury - M. le Professeur QUICHAUD

Juges

- M. le Professeur HARICHAUX

- M. le Professeur DESMET

1800

Elle des Horizons Théoriques

et

des Éléments

de la Philosophie de l'Homme



1800

1800

1800

1800

1800

1800

1800

JE DEDIE CETTE THESE

A ma femme

A Anne-Sophie et Sébastien, mes enfants
en gage de ma profonde tendresse

A mes parents

en mémoire de leurs sacrifices, et de la joie
qu'ils en auraient éprouvé

A mon frère

avec toute mon affection

A ma tante Marie - A toute ma famille

Aux Docteurs FRIGUL

WATTRELOT

DELEZENNE

LEGOUX

A tous mes amis

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur J. QUICHAUD
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de service
Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques

En témoignage de ma profonde et vive gratitude pour
l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury
de thèse

Je le remercie du bienveillant accueil qu'il m'a
réservé dans son service, et de l'intérêt qu'il m'a porté
durant mon stage de fonction d'externe.

Je le remercie également de l'esprit de synthèse
et d'analyse qu'il a su imprimer à ce travail.

Qu'il soit assuré de mon profond et respectueux
attachement;

A MES JUGES

A Monsieur le Professeur P. HARICHAUX
Professeur de la chaire de physiologie
Biologiste des hôpitaux
Chef de service
Officier des Palmes Académiques

Qui m'a fait l'honneur de siéger à mon jury

Je le prie de trouver ici l'expression de ma
sincère reconnaissance pour l'intérêt qu'il a voulu
porter à ce travail

Qu'il soit assuré de mon profond respect

A Monsieur le Professeur G. DESMET

Professeur sans chaire de Chimie Biologique

Biologiste des Hôpitaux

Je le remercie d'avoir bien voulu être membre
de mon jury

Je lui dois beaucoup pour l'enseignement qu'il
m'a prodigué

Je le prie de trouver ici l'expression de ma
sincère gratitude pour la confiance et la bienveillance
qu'il n'a jamais cessé de me témoigner

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde
gratitude

S O M M A I R E

S O M M A I R E

Introduction.

Etude Personnelle.

-Matériel d'étude

-Méthodes

-Résultats

Discussion

-Action des Extraits Thyroïdiens dans l'obésité commune.

-Action de la L-Triiodothyronine dans l'obésité commune.

-Action de la Phenformine dans l'obésité commune.

Conclusions.

Bibliographie.

oo00oo

I N T R O D U C T I O N

Le traitement de l'obésité commune est loin d'être encore résolu d'une façon parfaite. La méthode thérapeutique la plus rationnelle jusqu'ici proposée est la cure diététique hypocalorique, fondée sur des bases thermodynamiques irréfutables, et dont les effets à court terme, lorsqu'elle est parfaitement appliquée et respectée, autorisent un calcul prévisionnel de la perte de poids.

Elle n'est cependant pas sans défaillance et dès 1959, STUNKARD et Mc LAKEN-HUME (99), confrontant les données de la littérature à leurs propres résultats, remarquaient la fréquence des échecs précoces, la rareté des pertes de poids supérieurs à 18 kg et surtout le caractère exceptionnel du maintien de l'amaigrissement initialement obtenu lorsqu'un contrôle était effectué un ou deux ans après.

Ainsi s'explique le recours à la cure de jeûne absolu en milieu hospitalier, proposé par DUNCAN en 1962 (36), pour réduire les obésités "irrédutibles". Cette méthode diététique "renforcée" destinée à faciliter les pertes de poids initiales importantes, mais nécessairement relayée ensuite par la cure diététique hypocalorique habituelle, a fait l'objet de nombreuses études tant en France qu'à l'étranger. Les effets immédiats favorables sont certes indiscutables, mais cette méthode n'a pu fournir jusqu'ici la preuve de sa supériorité sur la cure diététique classique.

Ces conclusions pessimistes, relatives à la cure diététique, doivent être tempérées par les résultats relativement satisfaisants rapportés par d'autres auteurs, tels que PAVEL (80-81-82) et FRANCOIS M.S. (39) sur de très grandes séries d'obèses suivies pendant deux à six ans.

Cette faillite relative du traitement diététique de l'obésité qui a soulevé bien des perplexités, a pour mérite d'avoir entraîné les nutritionnistes, les physiologistes, les biochimistes et les psychologues à approfondir le problème de la pathologie et de la physiopathologie de l'obésité humaine afin d'en déduire les meilleurs moyens de la traiter.

C'est ainsi que les efforts se sont portés vers trois directions:

1) La modification du comportement psycho-alimentaire de l'obèse par une meilleure analyse de son profil psychologique et un déconditionnement psychothérapique, orexique et alimentaire.

2) La réduction de l'absorption digestive de l'alimentation par l'exclusion fonctionnelle d'une grande partie de l'intestin grêle grâce à un court-circuitage chirurgical (PAYNE- 86). Cette méthode doit être actuellement rejetée en raison de la survenue de complications hépatiques et articulaires secondaires.

3) La stimulation pharmacodynamique de la lipolyse. Cet effet pharmacodynamique devrait se concevoir idéalement comme parfaitement spécifique, totalement sélectif, sans intervention sur les autres secteurs métaboliques et plus précisément sur ceux qui président au maintien de la masse maigre, et enfin, sans aucune répercussion sur la santé générale de l'individu.

La mise en évidence d'un facteur apparemment hormonal mobilisateur des graisses (FMS - Fat Mobilising Substance) par KERWICK et PAWAN (58) a fait naître quelques espoirs de pouvoir disposer d'une telle méthode thérapeutique.

Il est encore trop tôt pour se faire une idée de l'action thérapeutique de cette hormone, d'extraction très délicate et de disponibilité encore réservée à quelques laboratoires de recherches.

Dans l'attente d'un tel moyen thérapeutique idéal, deux groupes de substances ont été proposés en vue d'obtenir une certaine action lipolytique:

- Les hormones thyroïdiennes sous la forme d'extraits thyroïdiens et plus récemment de L-Triiodothyronine
- Les Biguanides.

De nombreuses revues générales concernant le traitement de l'obésité essentielle font mention, tout au moins en France, de l'intérêt des extraits thyroïdiens comme traitement d'appoint. Mais il existe très peu de travaux conduits de façon rigoureuse (étude statistique prospective, série comparatives, études en double-aveugle avec placebo, etc.....), qui puissent réellement faire conclure à leur efficacité et départager leurs éventuels effets bénéfiques de leurs effets secondaires.

D'après certains travaux récents, la L-Triiodothyronine posséderait une activité spécifique intéressante sur le métabolisme lipolytique de la cellule adipeuse (BRAY - 15); mais la confirmation de l'intérêt thérapeutique de cette propriété ne semble pas avoir été encore apportée, tout au moins, à notre connaissance.

Les Biguanides ont été proposés en 1969 par LAWSON(64) en raison de leurs actions métaboliques prolipolytiques et inhibitrices de la lipogénèse.

Très peu de travaux cliniques effectués jusqu'ici permettent de se faire une idée de leur réelle action et utilité.

C'est en vue d'apprécier la réelle action de ces médicaments et d'établir l'intérêt ou non qu'ils présentent dans le traitement de l'obésité que nous avons entrepris ce travail.

En comparant statistiquement, l'évolution du poids d'une série témoin soumise à la seule action de la cure diététique et dont les résultats ont été rapportés dans la thèse de M.S. FRANCOIS(39) à celle observée dans d'autres séries soumises à la fois à la cure diététique et à ces différentes médications.

Une analyse comparative de leurs effets a été jugée sur une période de trois mois correspondante au deuxième trimestre de la cure diététique.

ETUDE PERSONNELLE

M A T E R I E L _ _ D ' E T U D E _ _

I) Critères de sélection

Tous les obèses retenus dans notre étude répondaient aux quatre critères suivants:

1) Origine "commune" de leur obésité (élimination des obésités endocriniennes: thyroïdiennes, etc.....)

2) Un pourcentage d'excédent pondéral supérieur ou égal à 20% par rapport au poids idéal défini par la formule de LORENTZ:

$$Pi = Tcm - 10 \left(\frac{Tcm - 150}{4} \right)$$

3) Un âge supérieur ou égal à 15 ans.

4) Une induction de leur traitement par une cure diététique d'amaigrissement pendant une durée d'au moins trois mois.

Dans le cadre de cette étude deux groupes d'obèses ont été sélectionnés.

1) UN GROUPE TEMOIN =

. Soumis à la seule cure diététique. Ce groupe a fait l'objet d'une étude antérieure dans la thèse de M.S. FRANCOIS (1972) *

Il comprend 66 femmes, venues consulter pour excédent pondéral supérieur ou égal à 20 %, d'un pourcentage d'obésité moyenne de 44 %, et d'un âge supérieur ou égal à 16 ans, dont les variations de poids ont été étudiées trimestriellement .

. Et soumis à l'analyse statistique.

2) UN GROUPE SOUMIS AUX ESSAIS MEDICAMENTEUX EN ASSOCIATION A LA CURE DIETETIQUE =

Ce groupe comporte 56 femmes

- a) 18 obèses soumis aux Extraits Thyroïdiens
- b) 17 obèses soumis à la L - Triiodothyronine
- c) 21 obèses soumis à la Phenformine.

. Dont les variations de poids ont été étudiées trimestriellement

. Soumis à l'analyse statistique

Laboratoires: INSORAL -(Roger BELLON)-
 CYNOMEL -(MERRELL-TORAUDE)-
 THYROIDE - LYOPHILISEE -(Jean ROY)-

ANALYSE DES DIFFERENTS FACTEURS CARACTERISANT NOTRE
POPULATION D'OBESES.

1) Nombre de patientes dans chaque série:

	Thyroïde- Lyophilisée 0,40	L Triiodo- Thyronine	Phenformine
Nombre	18	17	21

2) Âges :

	Thyroïde- Lyophilisée 0,40	L-Triiodo- Thyronine	Phenformine
Age moyen	25,7	28,7	36,6
Extrêmes	14 - 48	16 - 45	16 - 67

3) POURCENTAGES D'OBESITE INITIALE :

	Thyroïde Lyophilisée	L Triiodo- Thyronine	Phenformine
MOYENS	46,6 %	42,7 %	41,7 %
EXTREMES	20 %-145 %	16,6%-93,4%	16,9 %-102,8%

		<+ 30 %	>+ 30% <+ 50%	>+ 50%
Thyroïde- Lyophilisée 0,40	NOMBRE	7	6	7
	%	35,0%	30,0%	35,0%
L Triiodo- Thyronine	NOMBRE	7	6	4
	%	41,1%	35,4%	23,5%
Phenformine	NOMBRE	7	8	6
	%	38,0%	38,20ù	23,80%

M E T H O D E S

Tous nos obèses ont été soumis à une cure diététique identique, associée à différentes thérapeutiques annexes.

I .- TRAITEMENT DE FONDA) La cure diététique d'amaigrissement

- prescrite de façon claire, explicite, et présentée de façon persuasive comme le fondement essentiel du traitement.

- fondée sur une ration alimentaire hypocalorique (voir tableau)

1000 calories à 1500 calories par jour

glucides = 100 à 150 grammes

lipides = 35 à 50 grammes

protides = 65 à 100 grammes

- riche en protides, équilibrée, toujours égale ou inférieure à 1000 calories au-dessous des besoins quotidiens présumés de l'obèse suivant son degré d'activité.

- dénuee de toute rigueur culinaire intempestive normalement additionnée de sel avec boissons acaloriques libres et abondantes, en proscrivant toute thérapeutique diurétique.

B) L'incitation à l'augmentation des activités physiques

En tenant compte de l'âge, du mode de vie et du tempérament de chaque patient.

C) Le conditionnement psychologique de l'obèse à son traitement en envisageant successivement:

- L'approche psychologique de l'éventuel trouble psycho-affectif générateur, ou favorisant l'entretien de l'obésité ainsi que son traitement psycho-clinico-thérapeutique (tranquillisants, anxiolytiques, anti-dépressifs, hypnotiques) en s'entourant au besoin d'un avis psychiatrique.

- La profondeur de la motivation et les ressources de la volonté persévérante de l'obèse aussi bien intrinsèques (environnement), qu'extrinsèques.

REGIMES HYPOCALORIQUES STANDARDS

REGIME	1000 Cal.	1200 Cal.	1500 Cal.
<u>PETIT DEJEUNER</u>			
Lait en poudre (100g=1L de lait frais)	50 G	50 G	50 G
Café ou thé	250 Ml	250 Ml	250 Ml
Biscottes	2	2	2
ou	ou	ou	ou
Fruit	100 G	100 G	100 G
Beurre	0	0	0
<u>DEJEUNER</u>			
Crudités (radis, tomates, comcombres, choux rouge, carottes râpées, céleri....)	en quantité normale (assaisonnement à l'huile de paraffine)		
Viande (dégraissée) °	125 G	125 G	125 G
ou	ou	ou	ou
Poisson	175 G	175 G	175 G
Pommes de terre (ou équivalent féculents)	0	0	0
Légumes verts	250 G	250 G	250 G
Salade	en quantité normale (assaisonnement à l'huile de paraffine)		
Fromage non fermenté	0	25 G	25 G
Fruits °°	100 à 150	100 à 150	150 à 200
Biscottes	0	1	1
<u>DINER</u>			
Bouillon clair ou crudités idem au déjeuner, viande ou poisson, légumes verts, salade, fromage, fruit, biscotte.	en quantité normale		
	id	id	id
° A remplacer par 1 ou 2 oeufs, 2 à 3 fois par semaine.			
°° Suivant le type de fruit			

- La psychothérapie de soutien, en collaboration avec le médecin traitant lors de consultations régulières, sous couvert si nécessaire de médication anxiolytique.

II.-) L'ESSAI MEDICAMENTEUX

1- Date d'application et durée de prescription:

Pendant trois mois, tous nos obèses ont été astreints à une cure diététique simple, et soumis à partir de cette date à l'essai médicamenteux.

La durée de cet essai médicamenteux a été prévue pour une période minimum de trois mois, de façon à couvrir le deuxième trimestre de la cure diététique

2- Modalités d'application

a) les hormones thyroïdiennes

- . Extrait Thyroïdien Lyophilisé à 40 cg (Jean ROY)

Il est présenté sous forme d'ampoule, dosée à 40 cg d'extrait lyophilisé de glande thyroïde fraîche d'animaux.

Chaque ampoule correspond à un comprimé de poudre de thyroïde Codex 10 cg, correspondance variable selon les saisons.

Il fut prescrit à raison de une ampoule midi et soir, au cours des repas, vingt jours par mois.

- . L - Triiodothyronine - (Cynomel) -

Elle est présentée sous forme de comprimés dosée à 25 microgrammes de L (+) Triiodothyronine.

Bien que le L- Triiodothyronine est une action brève, il est en général admis qu'une dose de 25 microgrammes correspond à 5 cg de poudre de thyroïde Codex.

L'étude statistique n'a pas fait apparaître de différences significatives quant aux pourcentages d'obésité initiale dans les différents groupes d'obèses, quant aux pourcentages des pertes de poids au cours du premier trimestre avant tout essai médicamenteux.

Il existe cependant des différences d'âges entre notre série témoin (moyenne 37,6 ans), et nos séries soumises à la Thyroïde Lyophilisée (moyenne 25,7 ans), et à la L Triiodothyronine (moyenne 28,7 ans). (Voir tableau)

Cet âge moindre dans les 2 séries tient à une certaine sélection, qu'impose la prudence, dans l'indication des hormones thyroïdiennes chez les sujets de plus de 40 ans.

R E S U L T A T S

EFFET DE LA CURE DIETETIQUE ISOLEE SUR LES VALEURS MOYENNES
DES PERTES DE POIDS (Δp) AU COURS DU 1er ET 2ème TRIMESTRE

1) Au cours du 1er trimestre:

	moyenne des poids au début de la cure diététique	Variance	moyenne des poids fin du 1er trimestre	Variance	$\Delta p(\text{kg})$
groupe témoin					$-6,9 \pm 3,7$
Thyroïde Lyophilisée	88,5	375,70	79,4	312,51	-9,1
L-T3	79,3	183,96	72,0	137,13	-7,3
Phenformine	82,17	194,82	71,8	103,34	-10,9

L'analyse statistique de ces résultats ne nous permet pas d'affirmer qu'il existe une différence significative dans la moyenne des pertes de poids des divers groupes d'obèses au cours de ce premier trimestre.

2) Au cours du 2ème trimestre:

Groupe témoin $\Delta p (\text{kg}) = - 11,9 \pm 6,8$

(Par rapport au début de la cure diététique)

EFFETS DE LA CURE DIETETIQUE ASSOCIEE AUX DIFFERENTES MEDICATIONS SUR LES VALEURS MOYENNES DES PERTES DE POIDS (Δ p kg) AU COURS DU 2^{ème} TRIMESTRE.

1) Tolérance:

a) Action de l'Extrait Thyroïdien Lyophilisé

Elle fut assez bonne chez 16 patientes, cependant 2 d'entre elles présentèrent quelques troubles à type d'irritabilité, de "fringale", d'insomnie, troubles améliorés par la prise de sédatifs.

Une patiente a été contrainte d'abandonner à la suite d'apparition de troubles d'irritabilité neuro-psychique sans signe de Thyrotoxicose.

b) Action de la L-Triiodothyronine

Elle fut excellente à la dose prescrite chez 15 patientes. Cependant 2 d'entre elles présentèrent quelques signes d'irritabilité et d'insomnies sans aucun signe de surcharge hormonale.

c) Action de la Phenformine

Si elle fut bien tolérée chez 13 patientes, 4 présentèrent des nausées, 2 des brûlures gastriques et 1 un épisode diarrhéique tout au début du traitement.

Un contrôle de la réserve alcaline effectué chez 12 d'entre elles, à la fin du 1^{er} mois a montré une baisse des bicarbonates chez 3 patientes sans aucun trouble clinique.

2) Effets sur le poids:

	Moyenne des poids au début de l'essai médicamenteux	Variance	Moyenne des poids à la fin de l'essai médicamenteux	Variance	Δ pkg par rapp. au début init. de la cure d.	Variance
Thyroïde lyophilisée	79,4	312,51	76,8	351,63	-2,6	7,16
L-T 3	72,0	137,13	68,6	154,28	-3,4	6,86
Phenformine	71,8	103,34	70,09	87,91	-40,9	20,55

	Δ p (kg)
	Par rapport au début de la cure diététique
Thyroïde Lyophilisée	- 11,7
L T 3	- 10,7
Phenformine	- 11,8

a) Action des Extraits Thyroïdiens:

- Notre étude des moyennes de perte de poids et des variances nous a montré que la cure médicamenteuse entraînait une chute pondérale hautement significative

- La comparaison des résultats de ce groupe à celui du groupe témoin met en évidence qu'il ne semble pas y avoir de différence significative dans la perte de poids entre ces deux groupes de patientes.

b) Action de la L-Triiodothyronine:

- L'analyse de nos résultats, met en évidence, une perte moyenne de poids très hautement significative.

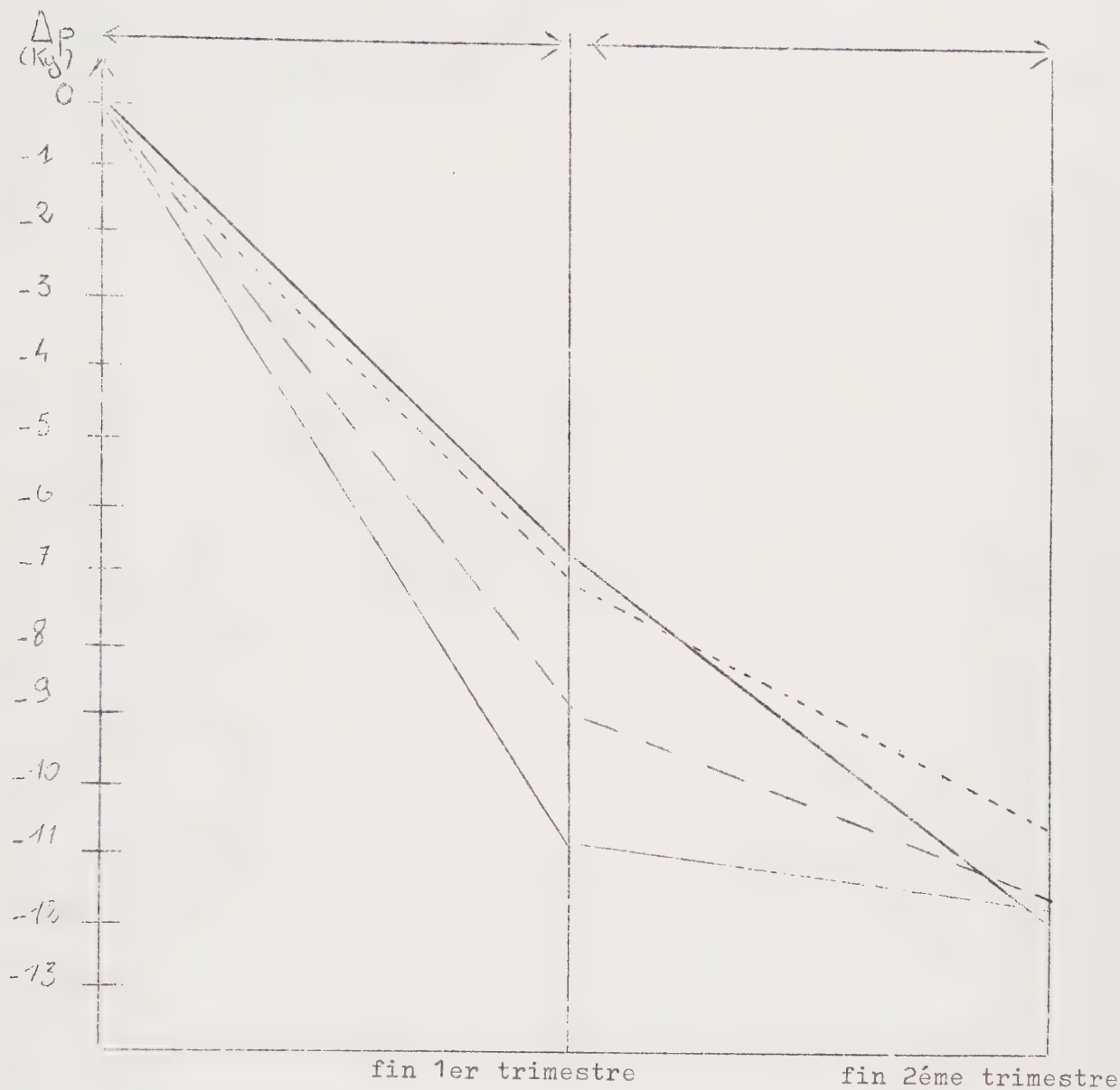
- La comparaison de ce groupe au groupe témoin montre de façon significative qu'il n'existe aucune différence dans la perte de poids entre ces deux groupes de patientes.

c) Action de la Phenformine:

- L'étude des moyennes de pertes de poids et de nos variances nous a montré qu'il n'y a aucune différence significative dans la perte de poids de ce groupe, au cours de l'épreuve pharmacodynamique

- La comparaison de ce groupe au groupe témoin montre qu'il n'existe aucune différence significative dans la perte moyenne des poids entre ces deux groupes d'obèses.

EVOLUTION DES VALEURS MOYENNES DE LA COURBE DE POIDS DE LA
SÉRIE Témoin ET DES SÉRIES SOUMISES AUX ESSAIS MÉDICAMENTEUX DU
2^{ème} TRIMESTRE



- Témoin
- - - - - Thyroïde Lyophilisée 40 cg
- L Triiodothyronine
- .-.-.-.- Phenformine

DISCUSSION

Il nous faut envisager successivement les bases pharmacologiques et les effets thérapeutiques au cours de l'obésité commune, des Extraits Thyroïdiens, de la L-Triiodothyronine et des Biguanides.

I) ACTIONS DES EXTRAITS THYROIDIENS DANS L'OBESITE COMMUNE:

1) Bases pharmacologiques de leurs indications:

L'emploi très ancien des Extraits Thyroïdiens a pour base la constatation d'amaigrissement au cours des hyperthyroïdies spontanées, ainsi que de leurs effets expérimentaux et cliniques.

De l'ensemble de ces données, il convient essentiellement de retenir:

a) la mobilisation des lipides de réserve et surtout une augmentation du catabolisme lipidique (104-105-85) d'où résulte une action hypocholestérolémiant et hypolipémiant (41-44-104-105). Les hormones thyroïdiennes potentialiseraient in-vitro l'action lipolytique de l'adrénaline (26), et à des doses supraphysiologiques élèveraient le taux des FFA circulants in-vivo (40-49-56-91-92-107)

b) de nombreuses études cliniques, font apparaître, que les extraits thyroïdiens pour être efficaces sur la lipolyse, devaient être prescrits à des doses élevées, posologies à l'origine de conséquences graves pour la santé générale du patient, plus particulièrement dans l'apparition d'une thyrotoxicose iatrogène (1-11-30-35-52-61-69-71).

c) par ailleurs, cette surcharge hormonale induite par la thérapeutique pourrait peut-être induire une inhibition secondaire de l'activité antéhypophysaire (11), bien que DEGENNES et DECOULX (31-28) nient cet effet avec l'emploi des extraits thyroïdiens lyophilisés.

d) il est surtout important de remarquer que de nombreuses études physiologiques et cliniques, ont mis en évidence l'importance du catabolisme protidique induit par une opothérapie thyroïdienne qui se voulait efficace sur la lipolyse (7-61-89).

Il apparaît de ces données expérimentales et cliniques, la notion essentielle, que l'effet lipolytique des extraits thyroïdiens ne peut être obtenu qu'à des doses supra-physiologiques entraînant par ailleurs un effet catabolique général et tout particulièrement protidique.

2) Etude critique de l'action des extraits thyroïdiens

a) Tolérance

Tous les auteurs sont en général unanimes pour souligner l'excellente tolérance chez l'obèse des extraits thyroïdiens à des doses physiologiques mais également supra-physiologiques de 20 à 30 cg d'extraits thyroïdiens par jour ou de 80 cg de thyroïde lyophilisée (1-7-53-61-91-101-104-110-111-112).

Il convient cependant de souligner la possibilité d'une accoutumance de l'appétit (7-52-69-85-89) intervenant à l'encontre du but recherché, ainsi que comme nous avons pu le constater, l'extériorisation de manifestations neuro-psychiques (irritabilité, insomnie..) non imputables à une thyroétoxicose.

Le risque d'une thyroétoxicose iatrogène ne doit pas être minimisé lorsque on emploie de fortes doses. Tous les auteurs sont unanimes pour contre-indiquer l'opothérapie thyroïdienne chez l'obèse dans les états neurotoniques sérieux, les tachycardies, les insuffisances cardiaques organiques, la maladie vasculaire hypertensive et surtout, les manifestations coronariennes, même légères, soit cliniques, soit électrocardiographiques qui constituent des contre-indications absolues.

b) effet sur le poids

L'emploi d'extraits thyroïdiens est largement répandu, et si l'on tient compte des nombreuses publications qui les préconisent il faut remarquer, que peu de travaux permettent d'apprécier objectivement leur réelle efficacité.

Certains auteurs semblent leur conférer une valeur certaine dans la chute pondérale à des doses physiologiques (28-30-31-52-62-110-111-112-53) mais ces médicaments prescrits le plus souvent au cours du 1er trimestre de la simple cure diététique, ne prouvent pas leur propre efficacité, car il est admis de façon générale que le seul régime hypocalorique entraîne une chute pondérale significative au cours du premier trimestre.

Certains auteurs (110-111), n'hésitent pas dans les cas rebelles à prescrire l'équivalent de 2 g par jour de thyroïde lyophilisée.

Il n'apparaît, sur des études à long termes (1-61), pas de différences significatives entre les pertes de poids d'obèses soumis aux extraits thyroïdiens à doses physiologiques et les obèses soumis au seul régime.

Les résultats de notre étude établi sur une période certes limitée, mais de durée suffisante pour pouvoir être interprétés, en apportent une confirmation en montrant l'absence d'action réellement objective de la thyroïde lyophilisée administrée à des doses physiologiques ou même légèrement supra-physiologiques.

Il résulte de ces données qu'une action réelle des extraits thyroïdiens sur le poids des obèses ne peut être obtenue qu'au prix de fortes doses responsables d'une thyrotoxicose iatrogène dont on sait que la fonte graisseuse est toujours associée à une fonte musculaire proportionnellement plus importante, et donc incompatible avec les objectifs d'un traitement rationnel de l'obésité qui se doit de conserver la masse maigre.

II) ACTIONS DE LA L-TRIODOOTHYRONINE DANS L'OBESITE COMMUNE:

1) Bases pharmacologiques de son indication:

a) Découverte et identifiée en 1950, 1951 par GROSS, PITTRIVERS et leur collaborateurs, la Triiodothyronine a été synthétisée dès 1952 (GROSS, PITTRIVERS sous forme de L-Triiodothyronine. Cette dernière, la plus active, a été retrouvée dans la sécrétion thyroïdienne humaine. (46-47)

b) Elle assure une activité environ cinq fois plus forte que la L- Thyroxine (6-47-60-85) et l'opinion de nombreux auteurs est, qu'elle représente bien l'hormone thyroïenne vraie, active au niveau périphérique, c'est-à-dire cellulaire (47-103), elle agit beaucoup plus rapidement que la thyroxine et l'extrait thyroïdien et ses effets ne se prolongent pas. Ceci la rend plus particulièrement maniable et évite les risques de surdosage (67-90).

Préparée synthétiquement, la L-Triiodothyronine s'est révélée douée de toutes les activités de la sécrétion naturelle de la thyroïde. Elle montre son activité substitutive complète, et elle est capable de pallier toutes les carences thyroïdiennes (47-113).

c) Son origine, sa structure, son métabolisme, font de la L-Triiodothyronine une hormone intéressante dans le traitement des obésités.

Sa tolérance serait supérieure à celle des extraits thyroïdiens (35-67-85-89-91) et certaines constatations expérimentales lui accorderaient des effets métaboliques originaux sur le plan lipidique.

d) C'est ainsi, que certains auteurs obtiennent un effet hyoplipémiant (56-77-107) après administration concomitante de L-Triiodothyronine et de cortisons à des obèses pendant 10 jours. D'autres, en 1966 et 1969 (15-41-42-43), ont montré que les mitochondries du tissu graisseux sous-cutané des obèses oxydaient le glycérol-3-phosphate à un taux réduit. Cet effet est sous la dépendance d'une réduction de l'activité de l' α glycérophosphate-déshydrogénase. Il en résulte une accumulation anormale dans la cellule adipeuse de glycérol-3-phosphate, d'origine glucidique qui favorise une synthèse accrue des triglycérides (43-51). Quelques auteurs (66-100), ont démontré, chez l'animal, à la suite de travaux contemporains, une stimulation des glycéro-phosphate déshydrogénase, résultat confirmé par BRAY (15) qui montrait un effet activateur remarquable et spécifique de la L-T3 sur l' α glycéro-phosphate déshydrogénase de la cellule adipeuse de l'homme obèse

RABINOWITZ et MEYERSON (91) ont par ailleurs mis en évidence chez les obèses, un raccourcissement de près de 50% de la demi-vie biologique d'*131 T3, et une diminution de 25% environ de la concentration de triiodothyronine par gramme de tissu adipeux par rapport au sujet de poids normal.

Il en déduisent qu'il existe une moindre activité du tissu adipeux chez l'obèse, et qui pourrait exister une corrélation entre l'augmentation de la masse graisseuse et la décroissance de la concentration de triiodothyronine dans le tissu adipeux .

Cet ensemble de données expérimentales, rend compte non seulement de la tolérance assez exceptionnelle des obèses aux doses supra-physiologiques d'hormones thyroïdiennes, mais également de l'opportunité de l'administration de ces hormones et plus particulièrement de la L-Triiodothyronine dans l'obésité commune.

2) Etude critique de l'action de la L-Triiodothyronine

a) Tolérance:

Tous les auteurs sont unanimes pour admettre l'excellente tolérance de la L-Triiodothyronine aussi bien dans son emploi à doses physiologiques dans l'insuffisance thyroïdienne (67-90), qu'à des doses supra-physiologiques au cours du traitement de l'obésité (35-85-91). A des doses encore plus élevées que celles communément utilisées (200microg par 24 h.), nous constatons également les mêmes effets.

b) Effets sur le poids:

Si la L-Triiodothyronine est préconisée dans le traitement de l'obésité par différents auteurs (30-77-91), les seuls résultats chiffrés de l'action de cette hormone administrée à la dose de 25 à 150 microg par jour pendant une période d'un mois, simultanément à la cure diététique, portés à notre connaissance, sont ceux de RABINOWITZ et MEYERSON (91); la perte de poids observée sur un groupe de 12 sujets était de 4 à 23 kg.

Il est difficile d'en tirer des conclusions en raison de l'absence de séries témoins comparatives.

Notre essai thérapeutique, entrepris intentionnellement au deuxième trimestre de la cure diététique, c'est-à-dire à une période où la perte de poids est indépendante d'une éventuelle résorption, d'une rétention hydrique, et par ailleurs soumis à la comparaison avec une série témoin, ne nous permet pas de faire intervenir un effet significatif de la L-Triiodothyronine sur la perte de poids enregistrée pendant cette période.

Malgré l'aspect prometteur fourni par les données biologiques, nous devons considérer l'effet thérapeutique de la L-Triiodothyronine administrée à dose forte comme inefficace ou tout au moins non significatif dans le traitement de l'obésité en dehors de la provocation d'une thyrotoxicose qui demanderait l'utilisation de doses encore plus élevées.

III) ACTIONS DE LA PHENFORMINE DANS L'OBESITE COMMUNE

1) Bases pharmacologiques de son indication

Il n'est pas dans notre propos de rappeler toutes les actions pharmacodynamiques des biguanides, nous nous contenterons simplement de rassembler les différentes données expérimentales ou cliniques qui leur permettent de jouer un rôle dans la lipolyse. Plusieurs mécanismes peuvent être invoqués:

a) Une inhibition de la voie oxydative (voie de DICKENS - HORECKER) entraînant une augmentation de la glycolyse anaérobie (voie d'EMBDEN-MEYERHOFF) (38-105-109), hypothèse contestée par d'autres auteurs (75-97), qui étudiant les mitochondries du foie et le diaphragme du rat mettent en évidence une accélération de la glycolyse aérobie. Récemment, dans une étude clinique, SEARLE(96) a confirmé chez le sujet diabétique cette dernière hypothèse en étudiant le catabolisme d'un glucose marqué en C_1 ou C_6 .

b) Une diminution de la gluconéogénèse prouvée expérimentalement chez l'animal (76) confirmée chez le sujet diabétique (50) mais non chez l'obèse non diabétique (50).

c) Une diminution de la résorption intestinale du glucose mise cliniquement en évidence chez des malades ayant une iléostomie (48) ou présentant un syndrome de dumping (48), étude confirmée chez le cobaye (45).

d) Une diminution de la réponse hyper-insulinique au glucose habituelle chez l'obèse non diabétique. (63-79)

En effet, de nombreux auteurs, ont remarqué que la plupart des obèses présentaient une hyper - insulinémie(2-3-10-74-79-102-57-59-84-108) Les biguanides agissant soit en diminuant l'absorption du glucose (3-54-102), soit en favorisant sa consommation en présence d'insuline, mais sans intervenir directement sur cette sécrétion(18-19-20-63-14-97-84-93-98-102-) pourraient réduire la réponse hyper-insulinique post-prandiale en atténuant et en limitant l'onde hyper-glycémique et en favorisant le retour plus précoce de l'action lipolytique inter-prandiale de la STH. Il en résulterait d'une part, une réduction de la lipogénèse insulinique, et d'autre part une stimulation de l'activité réduite de la STH au cours de l'obésité(5-8-22-68-95).

Bien que ces notions soient encore du domaine de l'hypothèse plusieurs travaux effectués chez l'obèse par STERNE (97-98) lui font penser, que les biguanides pourraient s'opposer aux inhibiteurs plasmatiques de l'insuline, entraînant ainsi une baisse des

besoins en insuline, et par conséquent une baisse de la lipogénèse. Ces études sont encore du domaine de l'expérimentation

e) Les actions sur le métabolisme des lipides sont soumises à de nombreuses controverses. Si certains auteurs ont pu constater un effet hypo-cholestérolémiant (12-17-54-55), un effet anti-lipidogène (88-105), un effet hypolipémiant (105), ou une chute significative du taux des FFA dans le plasma (23-24).

D'autres par contre n'ont noté aucun effet hypocholestérolémiant (94), ou hypolipémiant (9-54). Des études expérimentales pratiquées in-vitro ont permis de mettre en évidence une réduction de la synthèse des triglycérides (70), résultats confirmés récemment en clinique (17-23). Quelques auteurs comme BUTTERFIELD, KERWICK et PAWAN (18-58) attribuent aux biguanides un rôle stimulant dans la sécrétion d'une hormone (FMS) qui serait mobilisatrice des graisses. Ces études, nécessitent l'emploi d'une substance d'extraction difficile, actuellement à l'essai, que l'on ne trouve que dans des centres spécialisés.

2) Etude critique de l'action des biguanides

a) Tolérance

L'emploi largement étendu des biguanides dans le traitement du diabète a permis d'apprécier leur tolérance qui est essentiellement limitée à des troubles digestifs relativement fréquents. Ces troubles digestifs se présentent sous forme d'anorexie, ou de troubles fonctionnels à type de nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhées, goût métallique dans la bouche (2-17-78-88).

Ils tendent souvent à disparaître au bout de 8 à 10 jours d'application de la thérapeutique, mais peuvent persister dans environ 10% des cas et imposer l'arrêt du traitement.

Les seuls accidents toxiques relèvent de la phenformine et réalisent une acidose lactique chez le sujet le plus souvent pré-disposé à ce type de complication métabolique (12-13-37-80).

Ce type d'accident n'a pas été signalé avec la metformine.

L'emploi de la phenformine dans notre étude n'a montré que des troubles digestifs dans 7 cas et un arrêt de cette thérapeutique dans 1 cas. Aucun syndrome d'acidose lactique n'a été observé, mais une diminution sensible de la réserve alcaline a pu être néanmoins observée dans 3 cas.

b) Effet sur le poids

Un certain nombre d'auteur (4-23-32-33-34-38-65-73-74-83-106), ont montré qu'il existait un effet significatif des biguanides dans la chute pondérale de l'obèse diabétique; par contre, les résultats obtenus au cours de différentes études cliniques ne semblent pas avoir fait l'unanimité dans l'obésité commune.

C'est ainsi que BURSTEIN (17) après un traitement de trois mois sans aucun régime obtient une perte de poids de 4,5% sans rapport avec le degré d'obésité. De même MUNRO (78) effectuant une étude en double-aveugle remarque une chute pondérale chez 80% de ces patients. Pour PEDERSEN (87) la perte de poids est proportionnelle à la dose administrée.

Cet effet favorable sur la courbe pondérale est contesté par d'autres auteurs comme CUCURACHI (25), qui, pratiquant un essai de 130 jours avec un groupe d'obèses soumis au régime, puis prenant, soit un placebo, soit un anorexigène, soit un biguanide (phenformine)), ne trouve aucune différence significative dans la perte de poids entre ces trois séries d'obèses. DREYFUS (35) exprime la même opinion. Une étude plus longue, pratiquée par

LAWSON(64), en double-aveugle avec cross-over chez 34 patientes soumises à un régime de 1000 calories avec comme adjuvants, un anorexigène ou de la metformine (0,5 g 3 fois par jour), ou de la metformine (1 g 3 fois par jour), ou un placebo, ceci pendant une période de 32 semaines, n'a montré aucune différence significative dans la perte de poids chez les sujets traités avec ces diverses médications et ceux soumis à la seule cure diététique hypocalorique.

Dans une étude comparable, ROGINSKI (94) HART et COHEN (50) obtinrent le même résultat.

Notre étude comparative de l'effet de la cure diététique seule ou associée avec la phenformine au cours du 2^{ème} trimestre du traitement, montre également l'absence de différence significative dans la chute pondérale des deux séries. Il nous a même semblé que la phenformine n'avait aucun effet anorexiant chez nos obèses boulimiques et n'apportait donc aucune aide thérapeutique même sous cet angle.

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

Les difficultés rencontrées dans l'obtention d'un amaigrissement notable et stable par la seule cure diététique au cours des obésités communes, conduisent à rechercher différentes méthodes thérapeutiques, en particuliers pharmacodynamiques susceptibles de faciliter cette perte de poids.

Cette orientation doit se faire vers l'utilisation de médications à action lipolytique dominante ou quasi exclusive, dont le type idéal n'a pas encore été trouvé.

Deux groupes de drogues ont néanmoins été proposés malgré leurs imperfections pharmacologiques.

- les hormones thyroïdiennes
- les biguanides

Dans le but d'apprécier et de définir leurs éventuelles actions, nous avons soumis à une étude comparative deux groupes d'obèses:

- un groupe témoin de 66 femmes, traitées par cure diététique simple
- un groupe de 56 femmes, dont la cure diététique simple, a été renforcée au cours du deuxième trimestre du traitement par l'administration de deux ampoules par jour d'extrait Thyroïdien Lyophilisé (0,40 g) chez 18 patientes, par l'administration de 8 comprimés par jour de L-Triiodothyronine (25 μ g) chez 17 patientes et par l'administration de 3 comprimés par jour de Phenformine (0,05 g) chez 21 patientes.

Une étude statistique comparative des pertes de poids observées au cours de la période soumise à ces traitements par rapport au groupe témoin a été effectuée.

Elle n'a montré aucune différence significative permettant de dissocier l'effet de ces trois médications de celui de la cure diététique.

Il ressort donc de cette étude:

- que les hormones thyroïdiennes aussi bien sous forme d'Extrait Thyroïdien Lyophilisé que de L-Triiodothyronine, aux doses utilisées, n'ont aucun effet appréciable sur la perte de poids des obèses soumis par ailleurs à la cure diététique, et que leurs indications apparaissent donc discutées et sérieusement discutables, compte tenu de la relative fréquence des signes d'intolérance.

- que les biguanides, en dehors des troubles d'intolérance digestive qu'ils seraient susceptibles de provoquer, n'ont aucun effet sur la perte de poids des obèses soumis à la cure diététique.

B I B L I O G R A P H I E

1- ADLERSBERG D. , MAYER D.E.

Results of prolonged medical treatment of obesity with diet alone, diet and thyroid preparations, and diet and amphetamine.

J. Clin. Endocr. 1949. 9 , p. 275-284.

2- ALBAHARY C. ; MARTIN S.

Les méfaits des antidiabétiques de synthèse.

Sem. Thérap. 1960 - 36ème année N°7 - 607 -608

3- ALBEAUX-FERNET M.

Quelques travaux récents sur l'obésité

Méd. Int. 1969, 4 , 10 -693-705 .

4- ALTERMANN S.L., LOPEZ GOMEZ A.A.

Phenformin effect on body weight, lipids, and glucose regulation.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148 , 884.

5- ASHRAFZ EL KHODAFY MICHAEL F. BALL, BARBARASTEIN and John J.CANARY.

Effect of weight loss on the growth hormone response to origine infusion in obesity.

J. Clin. Endocr; 1971 - 32 - 42.

6- ASPER S.P et COLL. BULL. JOHN HOPKINS

A comparison of the metabolic activities of 3,5,3' triiodothyronine and L- Thyroxine in myxodama.

Hosp. 1953, 93 (3) 164 - 98.

7- AUDREN MICHEL.

En fonction des connaissances physiopathologiques et étiologiques actuelles, existe-il un traitement médicamenteux de l'obésité commune de l'adulte à l'appui du régime?

Thèse pour le Doctorat en Médecine-Faculté de Médecine de Paris 1969.

8- BECK P. KOUMANS J.H.T. , WINTERLING CA., STEIN M.F., DANSHADAY W.H., and KIPNIS D.M.

Studies of insulin and growth hormone secretion in hormone obesity

J. Lab. Clin. Med. 1964, 64, 654.

9- BECHMANN R.

Contribution au mode d'action des biguanides (Traduction).
Dtsch, Méd, Wschr - 1965 - 90 . 1589, 1594.

10- BENEDETTI, SIMPSON R.G. , GROASKY G.M., FORSHAM P.H.

Exagerated insulin response to glu cagon in simple obesity.
Diabetes (impress) 1967.

11- BERCOVICI J.P.

Thérapeutique adjuvante de l'obésité.
G.M. de France - 1970 - Tome 77 n° 12, 2742-2743.

12- BERGER (W)

Vues actuelles sur le mécanisme d'action des biguanides.
Act. Méd. et Hyg. 1970, 2 , 10-15.

13- BERTRAND C.M. , ENJALBER C., ALLARD J.P.

Début d'intoxication par l'acide lactique métabolique consécutif
à l'administration de Phenformine chez une jeune femme.
Extrait des "Archives" 1968 - n° 175.

14- BOSSINI A. - BOLOGNA E.

Effet du diméthylbiguanide sur la sensibilité à l'insuline exogène
chez les sujets non diabétiques traités par l'hydrochlorothiazide.
Extrait de la revue "Le Diabète" 1969 - 1 - 38,42.

15- BRAY G.A.

Effect of diet and Triiodothyronine on the activity of
1-glycerol-3-phosphate-deshydrogenase and on the metabolism of
glucose and pyruvate by adipose tissu of obese patients.
J. Clin. Inv. 1969, 48 - 1413.

16- BRAY G.A.

The myth of diet in the management of obesity.
Am. J. Cl. Nutrition 1970, 23, 1141 - 1148.

17- BURSTEIN G. , JAKOBSON T Kurt LINDELL A. RITA NIKIFOROW E.

The effect of Phenformin hydrochloride on serum colessterol, triglycerides and body weight of non diabetic hypercholesterolemic subjects.

Ann. Med. Int. Fenn 1968,57 -15-21.

18- BUTTERFIELD W.H.J.

Métabolisme d'action physiopathologique des biguanides

Journées annuelles de diabétologie de l'hôtel-Dieu.

5ème année 29 et 30 mai 1964 - 138-153.

19-BUTTERFIELD W.H.J. , ABRAMS M.E., St JONN D.J.B. et WHICHELOW M.J.

The intravenous glucose tolerance test , peripheral disposal of the glucose load in controls and diabetics.

Metabolism 1967. 16 p. 19-34.

20- BUTTERFIELD W.H.J.

The effects of Phenformin on peripheral glucose utilization and insulin action in obesity and diabetes mellitus.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 724.

21- CLARKE B., DUNCAN L.P.J.

Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blodglucose of incontrolled obese diabetics

LANCET 1968 - 1 - 123

22- COPINSCHI G. WEGIENKA C.L. , SATOSHI H. et FORSHAM H.

Effect of arginine ou serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects.

Metabolism 1967 - 16 - N° 6 - 485 - 491.

23- CUCURACHI L., STRATA A., ZULIANI A., DELL'ANNA A.

The effects of Penformin treatment in obese patients

Diabetologia 1966, 2- 175;

24- CUCURACHI L., STRATA A., ZULIANI A., CASTELLO S.

Observations on the action of insulin in obese patients

Diabetologia 1966, 2 - 17572.

- 25- CUCURACHI L., CUCURACHI P., STRATA A. , DELL'ANNA A.,
ZULIANI A.

Le biguanidi Nel Trattamento Dell'Obesita.

Acta Diab. Latina 1968, 5 , 580-597.

- 26- DEBONS A.F., SCHWARTZ I.L.

Dependence of the pipolytic action of epinephrine in vitro
upon thyroid hormone.

J. Lipid. Res. 1961, 2-86.

- 27- BEBRY G. , GUIARD D. , GONAND J.P., DROUIN P. BIGARD M.A.

Evaluation de l'effet hypoglycémiant d'un biguanide retard
par l'enregistrement glycémique continu.

Extrait de la revue "Journal des Médecins du Nord et de
l'Est " N° 2 février 1971.

- 28- DECOUL X., POUTIGNAT M., DUBOIS B. ,FARRIAUX J.P , FONTAINE G.
MAILLARD E.

L'obésité

Cours du C.E.S. de pédiatrie et de puériculture de Lille

20 novembre 1969.

- 29- DECOURT J.

Obésités et glandes endocrines d'après les données de la
clinique.

Revue du Prat. Nov. 1964 -Tome XIV N° 28, 3505-3515.

- 30- DECOURT J.

Thérapeutique des surcharges adipeuses

Vie Méd. 1968, 46- T1.

- 31- DE GENNES L.

Le traitement des obésités.

Revue du Prat. Nov. 1964 Tome XIV N° 28 -3537- 3549.

- 32- DEROT M., RATHERYM.

Expertise clinique- comprimés de LA 6024 - glucophage
retard

Ga. Méd. de France 1968, 75 - 6620

33- DEUIL R., GREMER G., DELOUX G.

Deux ans de traitement du diabète sucré par Phényléthylbiguanide retard

Extrait de la revue "Le Diabète" nov. 1964 N° 8, 277-283.

34- DEUIL R. URI J.M, LAVIEUVILLE M.

Diabète obésité et NN diméthylbiguanides retard .

Le progrès médical 1970 - Tome 98 - 207-214.

35- DREYFUS G.

Remarques sur le traitement des obésités de l'adulte

Rev. d'Information du corps méd. 1968,6,(23)29-34.

36- DUNCAN G.C., JENSON W.K., FRASER R.I., CRISTOFORI F.C.

Correction and control of intractable obesity

J.N.M.A. 1962, 181,309.

37- DUWOOS (H) BERTRAND C.M., HUSSON A., CRAMER J., TAYOT J.

Hyperlactatémie réversible induite par la phenformine avec
asthénie musculaire et signes cardiorespiratoires.

Extrait de la Presse Médicale. 1970-78ème année N° 1 23-26.

38- FELIX H., FREYRIA J.

Objectif double dans le traitement du diabète de l'obèse-

Equilibration de la glycémie, normalisation des constantes
lipidiques. Essai du NN dinéthylbiguanide retard.

Extrait de thérapeutique (semaine des hôpitaux) 1970, 46ème
année N° 1- 61-66.

39- FRANCOIS M.S.

Evolution à court et moyen terme (1 à 5 ans) de la cure dié-
tétique au cours des obésités communes.

Thèse pour un Doctorat en Médecine-Faculté d'Amiens-
Juillet 1972

40- GAJDOS A.

La biochimie du tissu adipeux

La Presse Méd. 1970,78-319.

41- GALTON D.J., BRAY A.

Metabolism of a glycerol-phosphate in human adipose tissu
in obesity.

Jour. Clin. Endocr. Met. 1967, 27 - 1573-1580.

42- GALTON D.J.

An enzymatic defect in group of obese patient

Brit. Med. J. 1966, 2 -1498.

43- GALTON D.J.

Lipogenesis in human adipose tissu

J. Lipid. 1968 Res. 9-19.

44- GAUSSEN N.L.

La place de la thyroïde lyophilisée dans le traitement des
hypercholestérolémies.

Le Progrès Médical 1963 -Tome- 91 - 143 -146.

45- GHAREEB A., BOTROS M., SABA J.A., FARIDA EL ASMAR,

SHAWARBY K., WAHBA N.

Effect of biguanide on intestinal absorption of glucose.

An in vivo and in vitro study.

AIR SHAMS Med. Jour. 1969,20, 313-318.

46- GROSS J., PITT-RIVERS R.

3,5,3' triiodothyronine.

Isolation from thyroïd gland an synthesis.

Biochem J. 1953, 53, 645-650.

47- GROSS J., PITT-RIVERS R.

3,5,3' triiodothyronine.

Physiological activity.

Biochel J. 1953,53,652-657.

48- GYR- K., BERGER W., GOSCHKE H., STALDER-G.A.

L'influence du diméthylbiguanide dans les troubles post-prandiaux après gastrectomie.

Dtsch. Med. W. 1970-95, 2421-2431.

49- HAMBURGER G. , SMITH R., MILLER A.

Effect of epinephrine on free fatty acids mobilization in hyperthyroid and hypothyroid subjects.

Metabolism. 1963, 9, 821.

50- HART A., COHEN H.

Treatment of obese non diabetic patients with phenformine.

A double blind cross-over trial.

Brit. Med. J. 1970, (1) 22.

51- HOWARD G.F.J., LOWENSTEIN J.M.

The effect of glycerol-3-phosphate on fatty acid synthesis.

J. Bio. Chem. 1965- 240- 4170.

52- HURIET C.

Les traitements médicamenteux de l'obésité.

Méd. Int. 1968, 3 (4 bis) 85_87.

53- HURIET C.

Intérêt et limites de l'association thyroïde-anorexiant dans le traitement ambulatoire de l'obésité.

Extrait des annales médicales de Nancy -Mai 1972. Tome XI

54- IRSIGLER K., MUNTNER J., PURNS M.

Utilisation du glucose et lipides du plasma chez des obèses sous l'influence du diméthylbiguanide.

Traduction "Wiener Medizinische wochenschr Jt 1969

N° 10 - 191 - 194.

55- IRSIGLER K.

Metformin wirkung auf glucoseverwertung und korpergewicht.

Dtsch. Med. W. 1970-43-2169-2174.

56- JEANRENAUD B.

Fonction et régulation hormonal du tissu adipeux.

Helvetica Medica Acta 1963,30,1.

57- KARAM J.H., GRODSKY G.M., FORSHAM P.

Excessive insuline reponse of glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay.

Diabetes 1963,12,197.

58- KERWICK A. PAWAN G.L.S.

Effect of fat mobilising substance in man.

Lancet 1968,II, P. 198-199.

59- KREISBERG R.A., BOSHELL B.R., DIPLACIDO J., RODDAM R.F.

Insulin secretion in obesity.

New. Engl. J. Med. 1967, 276, 314-319.

60- KUPPERMAN H.S. , et COLL.

The modern endocrine approach to the management and diagnosis of the infertile patient.

Postgrad. Med. 1959,26,659-72.

61- KYLE L., BAILE M.F. et DOOLAN P.D.

Effect of thyroid hormone on body composition in myxoedema and obesity.

New Engl. J. Med. 1966, 275, 1-12-17

62- LANINI G.

Le traitement ambulatoire de l'obésité à l'aide d'un extrait thyroïdien lyophilisé.

Médecine et Hygiène -Journal d'information Médicales

Genève 20 mai 1958- 17ème année N° 430.

63- LAVIEUVILLE M.

Effets du glucophage sur l'insulino sécrétion et sur l'activité insulinique.

Extrait des journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu- 1969-

- 64- LAWSON A.A.H., GIBSON A.M.C., PEATTIE P.
Weight reduction in obesity.
Brit. Med. Journ. 26 April 1969 -246.
- 65- LECORRE D.
Les biguanides.
Thèse pour le doctorat en Médecine - Faculté de Médecine de Paris - 1971.
- 66- LEE YP. LARDY H.A.
Influence of thyroïd hormones on L-Glycero phosphati-
dehydrogenase and other dehydrogenase in various organs of
the rat.
J. Biol. Chem. 1965, 240 - 1427.
- 67- LESAGE.
Utilisation thérapeutique de la 3,5,3' L Triiodothyronine
Thèse Méd. Lille 1962.
- 68- LESSOF M.H., Mc HERDY YOUNG S. et GREENWOOD F.C.
Growth hormone secretion in obese subjects.
Guy's Hosp. Rep. 1966, 115, 165.
- 69- LINQUETTE M.
Les obésités.
Compte rendu. Congrès de Deauville 24-25 Avril 1971.
- 70- LONGCOPE C., WILLIAMS H.R.
Phenethylbiguanide and Triglyceride Synthesis
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1962, 111 - 775
- 71- LUMBROSO P.
Intérêt et danger des médicaments prescrits dans l'obésité
Therap. 1971, 47 (6-7) 635 - 638.

72- MAYER J.

Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity.

New Engl. J. Med. 1966, 274-610-622.

73- MEHROTRA T.N. , YOUNG B.A.

Metformin in the treatment of obese diabetics.

Reprint of the British Journal of Clinical Practice, vol. 21
N° 2 February 1967.

74- MEINERT CL; SCHWARTZ T.W.

The relation ship of treatment to weight in a randomised study of maturity on set diabetics.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968 148 -875

75- MEYER F.

A propos du mode d'action hypoglycémiant de certains dérivés guanidiques.

Réunion commune de la biochemical Society et de la Société de chimie biologique du 27 Mai 1960.

76- MEYER F. , IPAKCHI M., CLAUSER H.

Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycémiantes.

Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1967.

77- MILCOU S.M., ESANU C., MITRACHE L., DINULESCO E.

Traitement de l'obésité par triiodothyronine et dexamethasone.

Traduction Rev. Franc. Endocrinol. Clin. 1966, 7-4 (Juillet Août).

78- MUNRO J.F., Mc CUIH A.C., MARSHALL A., WILSON E.M.,
DUNCAN J.P.

Weight reducing effect of biguanides in obese non diabetic women.

Brit. Med. Journ. 1969, 2- 13-15.

- 79- MORSE W.J. , SIDOZOV J.J., SOELDNER J.S., DICKSON R.C.
Observations on carbohydrate metabolism in obesity.
Metabolism 1960, 9 - 666.
- 80- PAVEL I. et SDROBICI D.
The long term efficiency of reducing therapy in obesity
Med. Intern. 1968, 20, p. 655-684
- 81- PAVEL I. et SDROBICI D.
The long term efficiency of weight reducing cures for obesity
Rom. Med. Rev. 1969, 13, p 14-22
- 82- PAVEL I., SDROBICI D. et DUMITRESCU C.
Obezitates
Edit. Med. Bucare. 1970 1 Vol.
- 83- PATEL D.P. , STOWERS J.M.
Phenformin in weight reduction of obese diabetics.
The Lancet August 8- 1964.
- 84- PAVEL I., SDROBICI D.
Obezitate - Biguanides
BUCURESTI 1970
- 85- PAVEL I., SDROBICI D.
Obezitate - Extraits thyroïdiens.
BUCURESTI 1970.
- 86- PAYNE J.H., WIND L.T.
Surgical treatment of obesity
Am. J. Surg. 1969 118, 141-147
- 87- PEDERSEN J., OLESEN S.E.
Observation on the mechanism of increased weight loss during
metformin administration in obesity.
Acta endocrinologica 1968 - 57 - 683 - 688.

88- PERRAULT M. , KLOTZ B.

Etat actuel des biguanides anti-diabétiques.

Rev. du Pat. 21 Déc. 1964 Tome XI - N° 33 - 15987.

89- QUICHAUD J.

Considérations physiopathologiques sur l'obésité commune.

Picardie Médicale. 1969 Tome IV N° 10 - 465- 485.

90- QUINTARD (J).

Contribution à l'étude clinique et biologique de la
liothyronine sodique.

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Faculté de Médecine de Paris 1962.

91- RABINOWITZ J.L. , MEYERSON R.H.

The effects of triiodothyronine on some metabolic parameters
of obese individuals.

Metabolism 1967 1, 16 - 68 - 75.

92- RICH C., BIERMAN E., SCHWARTZ I.

Plasma non esterified fatty acids in hyperthyroid states.

J. Clin. Invest 1959, 38 - 275.

93- RIVIERE G. , LATAPIE J.L., ETUBIE B., ROGER D., EMPERAIRE J.C

Les biguanides dans le traitement de l'obésité.

Gaz. Méd. de France 1968. Tome 73 N° 6 - 18932.

94- ROGINSKY S., MARTIN., BARNETT J.

Double blind study of in phenethylbiguanide in weight
control of obese non diabetic subjects.

Am. J. of Clin. Nutr. 1966- 19- 223- 226.

95- ROTH J. GLICK S.M., YALOW R.S., BERSON S.A.

Secretion of human growth hormone: physiologic and
experimental modification.

Metabolism 1963. 12- 577.

96- SEARLE J.L., CAVALIERI R.R.

Glucose kinetics before and after phenformin in the human subjects.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968 - 148 - 734

97- STERNE J.

The present state of knowledge on the mode of action of the anti- diabetic biguanides.

Metabolism 1964 - 13 - 9.

98- STERNE J.

Secretion et utilisation de l'insuline sous l'influence des chlorhydrate de diméthylbiguanide.

Bio. Pharm. 1961 - 8 - 1 -

99- STUNKAR D.A. , Mc LAREN-HUME M.

The result of treatment of obesity

Arch. Int. Med. 1959, 103 - 79

100- TARENTINO A.L. , RICHERT D.A., WESTERFIELD W.W.

The concurrent in duction of hepatic α glycerophosphate-dehydrogenase and malate dehydrogenase by thyroïd hormone

Biochm Biophys Acta 1966 - 124 - 295.

101- UZAN M.

Le point de vue du praticien devant l'obésité.

Extrait de la Semaine des Hôpitaux - Mars 1958 -

34 éme année - N° 3 .

102- VAGUE G., VAGUE P., JAQUET P., GEROLAMI G.

Action de la phenformine instantanée retard, seule ou en association chez cinquante diabétiques hospitalisées

Marseille Medical 1966 - N° 4.

103- VANNOTTI A. , BERAUD T.

Le rôle du foie dans la régulation périphérique de la fonction thyroïdienne.

Les échos Méd. 1962. 33 (8) 1 et 5.

104- WAREMBOURG H., KETELERS G.Y.

Etude clinique sur la tolérance cardiaque et l'action biologique d'un extrait thyroïdien lyophilisé administré par voie orale.

Lille Médical 1968 Tome XIII, 266 - 268.

105- WAREMBOURG H. , JAILLARD J.

Etude des effets antilipidogènes et hypolipidémiants de l'insoral chez les diabétiques et les athéroscléreux.

Lille Médical 1967, Tome XII - Supplément 18341.

106- WELLER C.

Phenformin in weight reduction of obese diabetics.

LANCET 1965 - 1 - 53.

107- WERTHEIMER E., SHAFIRE.

Influence of hormones on adipose tissue as a center of fat metabolism.

Recent prog. in hormone researd. 1960, 467, Acad. Press New-York.

108- WHIPPLE H.E.

Adipose tissue metabolism and obesity.

Ann. New-York Accad. Sci. 1965, 131 - 683.

109- WILLIAMS R. , STEINER D.

Summorization of studie relative to the mecanism of phenethyl biguanide hypoglycemia.

Met. Clin. Exp. 1959, 8 - 548.

110- ZARA M.

Le traitement d'attaque de l'obésité

Bilan de notre méthode personnelle après trois ans de recul.

Extrait de la Semaine des Hôpitaux (semaine thérapeutique)

Nov. 1958 N° 9.

111- ZARA M.

Notre conception du traitement de l'obésité.

Extrait du "Concours Médical" Nov. 1964 N° 47.

112- ZARA M.

Traitements médicamenteux de l'obésité.

Extrait du volume thérapeutique des entretiens de BICHAT

1970 - PP 303-305 et de la thérapeutique (semaine des Hôpitaux).

Déc. 1970 N° 10, pp 1025- 1028.

113- ZONDEK M., LESZYNSKY H.E.

Triiodothyronine in myxoedema and familial sporadic cretinism
with goiter.

Acta Endocrin. 1955, 18 , (2) 117 - 32.
